

氏 名	松村 健太郎
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 5 2 1 5 号
学位授与年月日	平成 2 0 年 3 月 3 1 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	Involvement of the Estrogen Receptor β in Genistein-induced Expression of p21 ^{waf1/cip1} in PC-3 Prostate Cancer Cells. (前立腺癌細胞 PC-3 における、genistein による p21 ^{waf1/cip1} の発現誘導にエストロゲン受容体 β が関与する)
論文審査委員	主 査 教 授 仲谷 達也 副 査 教 授 鰐淵 英機 副 査 教 授 三浦 克之

論 文 内 容 の 要 旨

イソフラボンの1種である genistein は、前立腺癌に対し発癌予防効果があることで知られているが、その機序は明らかにされていない。本研究では、ホルモン非依存性前立腺癌細胞株 PC-3 を使用し、genistein が示す抗腫瘍効果とエストロゲン受容体 β (ER β) との関連について検討した。種々のヒト前立腺細胞株における ER α と ER β の発現量を real-time PCR 法にて定量すると、ER α の発現量は正常前立腺間質細胞 PrSC で最も高かったのに対し、ER β の発現量は PC-3 で最も高かった。PC-3 に対する genistein の抗増殖効果を WST-1 assay を用いて評価すると genistein は PC-3 の増殖を濃度依存性に抑制することが示された。また、genistein を曝露した PC-3 において、細胞周期制御因子 p21、p27 及び ER β の発現量の変化を real-time PCR 法にて調べたところ、p21 及び ER β の発現上昇が認められたが、p27 に有意な変化は認められなかった。そこで、ER β に対する siRNA (siER β) を用いて PC-3 における内因性 ER β の発現を抑制したところ、genistein による p21 の発現上昇は有意に抑制された。また、siER β は luciferase reporter assay においても genistein による p21 promoter 活性の上昇を有意に抑制した。以上のことから、ER β は PC-3 細胞における genistein による p21 の発現誘導に関与しており、ER β を介する経路は genistein の PC-3 に対する抗腫瘍効果の一部に寄与していることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

前立腺癌は日本人において新規罹患率が近年著しく上昇し、その原因の一つに植物エストロゲンを多く含む大豆などの占める割合の大きい日本食から、動物性脂肪の多い食事への食習慣の変化が挙げられている。大豆イソフラボンの1種である genistein は、前立腺癌に対し発癌予防ならびに進行抑制効果のあることが知られている。また、前立腺癌の進展予防へのエストロゲン受容体の関与を示唆する研究が近年報告されている。しかし、genistein の作用機序とエストロゲン受容体との関連は明らかにされていない。そこで本研究では、genistein の前立腺癌細胞増殖抑制効果とエストロゲン受容体 (ER) α 、 β との関連について前立腺癌細胞を用いて検討した。

種々のヒト前立腺細胞株における ER の発現量を real-time PCR 法にて定量すると、ER α の発現量は正常前立腺間質細胞 PrSC で最も高かった。一方、ER β の発現量はホルモン非依存性前立腺癌細胞株 PC-3 で最も高かった。genistein の PC-3 に対する増殖抑制効果を WST-1 assay を用いて評価すると PC-3 の増殖を genistein は濃度依存性に抑制することが示された。また、細胞周期制御因子 p21、p27 及び ER β の発現量の変化を real-time PCR 法にて調べたところ、genistein を曝露した PC-3 においては p21 及び ER β の発現上昇が認められたが、p27 に有意な変化は認めなかった。そこで、ER β に対する siRNA (siER β) を用いて PC-3 における内因性 ER β の発現を抑制したところ、genistein による p21 の発現上昇は有意に抑制された。また、siER β は luciferase reporter assay においても genistein による p21 promoter 活性の上昇を有意に抑制した。

以上のことから、ER β は PC-3 細胞における genistein による p21 の発現誘導に関与しており、ER

β を介する経路は genistein の PC-3 に対する抗腫瘍効果の一部に関与していることが示唆された。
本研究は大豆イソフラボン genistein の前立腺癌細胞増殖抑制効果のメカニズムの解明に貢献したと考えられ、本研究者は、博士(医学)の学位を授与するに値するものと判定した。